

TARTU ÜLIKOOL
LOODUS- JA TEHNOLOOGIATEADUSKOND
MOLEKULAAR- JA RAKUBIOLOOGIA INSTITUUT
MEDITSIINILISE MIKROBIOLOOGIA JA VIROLOOGIA ÕPPETOOL

Kristi Sonn

**Periodontiit kui biofilmiga seotud haigus: selle tekkemehhanismid ning
võimalikud ravimeetodid**

Bakalaureusetöö

TARTU 2013

Juhendaja dotsent Tõnis Karki

Kaasjuhendaja vanemteadur Eve Vedler

Sisukord

Kasutatud lühendid	4
Sissejuhatus	5
1. Kirjanduse ülevaade.....	6
1.1 Periodontiit	6
1.2 Periodontiidi teket soodustavad faktorid.....	6
1.2.1 Suitsetamine.....	6
1.2.2 Rasvumine	6
1.2.3 Geneetiline taust	7
1.3 Periodontiit ja biofilm.....	7
1.3.1 Biofilm.....	7
1.3.2 Biofilmi struktuur	8
1.3.3 Biofilmi moodustumine.....	9
1.3.4 Biofilmi osa periodontiidi patogeneesis	9
1.3.5 Biofilm ja antimikroobsed ained	10
1.4 Mikroobikoosluste muutumine periodontiidi korral.....	10
1.4.1 Subgingivaalsed mikroobikompleksid periodontiidi korral	11
2. Uurimuslik osa	12
2.1 Töö eesmärk	12
2.2 Metoodika	12
3.3 Tulemused.....	12
3.3.1 Mehhaaniline meetod	12
3.3.2 Antibiootikumid.....	13
3.3.2.1 Süsteemne ravi	13
3.3.2.2 Lokaalne ravi.....	14
3.3.3 Antiseptikud.....	15
3.3.3.1 Kloorheksidiin.....	15
3.3.3.2 Povidoon-jood.....	16
3.3.4 Probiootikumid	16
3.3.5 Antibakteriaalne fotodünaamiline teraapia.....	17
3.3.6 Peremeesorganismi immuunmodulatsioon.....	18
3.3.6.1 Põletiku supresseerimine.....	18
3.3.6.2 Põletiku modulleerimine biokeemiliste radade kaudu	19
3.4 Arutelu	20
3.5 Järeldused	23
Kokkuvõte	24

Summary	25
Kasutatud kirjanduse loetelu	26
Kasutatud veebiaadressid	34
Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks	35

Kasutatud lühendid

aPDT	Antibakteriaalne fotodünaamiline teraapia (<i>antibacterial photodynamic therapy</i>)
BMI	Kehamassiindeks (<i>body mass index</i>)
CAL	Hamba kliinilise kinnituspinna tase (<i>clinical attachment level</i>)
CHX	Kloorheksidiin (<i>chlorhexidine</i>)
EPS	Ekstrapolümeerne aine (<i>extrapolymeric substance</i>)
IL-1 beeta	Interleukiin-1 beeta (<i>interleukin-1 beta</i>)
IL-6	Interleukiin-6 (<i>interleukin-6</i>)
LPS	Lipopolüsahhariid (<i>lipopolysaccharide</i>)
M/A	Metronidasool/amoksitsilliin (<i>metranidazole/amoxicillin</i>)
MAPK	Mitogeeni kaudu aktiveeritud proteiinikinaas (<i>mitogen activated proteine kinase</i>)
MMP	Maatriksi metalloproteinaas (<i>matrix metalloproteinase</i>)
NF-κB rada	Tuuma faktor kappa B (<i>nuclear factor kappa beeta</i>)
NSAID	Mittesteroidne põletikuvastane ravim (<i>non-steroidal anti-inflammatory drug</i>)
PB	Probiootikum (<i>probiotics</i>)
PPD	Periodontaalse igemetasku sügavus (<i>periodontal probing depth</i>)
PVPI	Povidoon-jood (<i>povidone-iodine</i>)
SRP	Mehaaniline katu eemaldamine (<i>scaling and root planing</i>)
TNF-alfa	Kasvaja nekroosifaktor alfa (<i>tumor necrosis factor alpha</i>)

Sissejuhatus

Periodontiit kui biofilmiga seotud hambaümbruse põletikuline haigus on maailmas põhiline hammaste väljakukkumise põhjustaja. Haigusel on mitmeid etioloogiaid, kõige rohkem on neist uuritud mikrobioloogilisi ning immunoloogilisi põhjuseid. Põhiline mikrobioloogiline faktor, mis viib kroonilise haiguse tekkele on muutus suu mikrofloora koostises. Kasutusele on võetud mitmeid meetodeid, kuidas kliiniliselt periodontiiti ravida, kuid kõige edukamateks neist on osutunud meetodid, mis käsitlevad nii antimikroobseid kui põletikku vähendavaid osi.

Antud bakalaureusetöö eesmärk on anda esmalt ülevaade periodontiidist kui biofilmiga seotud haigusest, selle mikrobioloogilisest ja molekulaarsest olemusest ning võrrelda traditsioonilistest ning uutest tehnoloogiatest tulenevaid võimalusi selle haiguse raviks.

1. Kirjanduse ülevaade

1.1 Periodontiit

Periodontiit kui kompleksne multifaktoriaalne haigus on aeglaselt progresseeruv ja loomult krooniline tõbi, millesse haigestuvad rohkem täiskasvanud inimesed. Tegemist on polümikroobse infektsiooniga, mis on põhjustatud bakterite poolt, kes akumuluvad biofilmina hammaste pinnale ning igemevahedesse. Periodontaalsed patogeensed bakterid kutsuvad esile peremeesorganismi põletikulise vastuse, mille tagajärjel tekib igemepõletik ehk gingiviit. Ravi mitteõigeaegsel osutamisel haigus progresseerub ja tekib periodontiit. Haiguse esmasteks sümptomiteks on igemete veritsus, periodontaalse tasku sügavnemine, hambakaela paljastumine ning hammast toetava luu lagunemine. Haiguse ravimata jätmisel on tagajärjeks hammaste väljakukkumine (Pihlstrom *et al.*, 2005).

Periodontiidi komplekssus on tingitud mitmetest etioloogilistest faktoritest. Lisaks bakteriaalsetele ja immunoloogilistele aspektidele tuleb arvestada ka keskkondlikke ja geneetilisi faktoreid (Borrell *et Papanou*, 2005).

1.2 Periodontiidi teket soodustavad faktorid

1.2.1 Suitsetamine

Uuringud, mis on käsitletud seoseid suitsetamise ja periodontiidi vahel on leidnud, et periodontiidi all kannatavatel suitsetajatest patsientidel on võrreldes mittesuitsetajatega suurem alveolaarse luu kahjustus, sügavamad periodontaalsed taskud ning suurem kinnitumispinna kahjustus (Bergstrom *et Eliasson*, 1987). Kuigi on selge, et suitsetamise ja periodontiidi vahel on tugevad seosed, pole siiski teada, kuidas suitsetamine mõjutab igemetevahelise mikrofloora kooslust.

1.2.2 Rasvumine

Teised uuringud, mis on käsitletud rasvumise mõju periodontiidi korral, leidsid, et esineb seos suurenenud kehamassiindeksi (BMI ingl. k *body mass index*) ja ulatuslikuma periodontaalse kinnituskoha kaotuse vahel, seda eriti noorematel vaatlusalustel, vanuses 18-34 eluaastat. Lisaks leiti, et rasvunud patsientidel, kelle BMI oli > 35, esines suuremates

proportsioonides periodontaalsete patogeene, (sh. *Tannerella forsythia*) esinemist kui normaalkaalus katses osalenutel. Neil olid sügavamad igemetaskud ning protsentuaalselt suurem hulk hambakattu. Uuring näitas, et rasvumuse korral on suurem tõenäosus periodontiidi kujunemiseks (Al-Zahrani *et al.*, 2003).

1.2.3 Geneetiline taust

Uuringud on näidanud, et ligi 50% periodontiiti haigestumistest on põhjustatud pärilikkuse ja geneetiliste iseärasuste tõttu (Michalowicz, 1993).

Uurides võimalikke seoseid periodontiidi ning geneetiliste polümorfismide vahel leiti, et muutused interleukiin-6 (IL-6) geeniklastri on märkimisväärselt seotud periodontiidiga. On leitud, et geneetilised faktorid, mis määravad IL-6 kontsentratsiooni, on valdavad periodontaalsete bakterite koloniseerimist soodustavateks teguriteks (Nibali *et al.*, 2008). Eelsoodumust võivad põhjustada mingid IL-6 genotüübiga seotud mehhanismid, mis viivad liigsele põletikulisele reaktsioonile, millest on tingitud periodontaalse koe lagunemine ja luu resorptsioon.

1.3 Periodontiit ja biofilm

1.3.1 Biofilm

Suuõõne biofilm kujutab endast lihtsustatult öeldes hammaste ning pehmete kudede pinnale kinnitunud polümikroobset bakterikultuuri. Pinnale kinnitununa hakkavad bakterid sekreteerima kleepuvat ekstratsellulaarset polümeerset ainet (EPS – ingl. k *extracellular polymeric substance*). See aine koosneb polüsahhariididest, valkudest, lipiididest, nukleiinhapetest ja teistest polümeeridest. EPS aitab hoida biofilmi pinnal ning üksteise küljes kinni (Liu *et al.*, 2004). Aine eritamise käigus biofilmi pind suureneb ning võtab iseloomuliku kuju (Davey *et O'Toole*, 2000). Kui mikroorganismidest koosnevat biofilmi piisavalt kiiresti ei eemaldata, see mineraliseerub ning tekib hambakivi. Hambakivi oma ebatasase kareda pinnaga omakorda pakub uutele bakteritele suurepärase kinnitumiskohta.

Biofilm tekib tavaliselt kohtadesse, mis asuvad märja ja kuiva pinna piiril või keskkonda, kus need tingimused sageli vahelduvad. Biofilm pakub seal elavatele patogeenidele kaitset, samuti kogub ta mustust, varjab viiruseid ja muid inimesele ohtlikke või ärritavaid aineid.

(Veebiaadress 1)

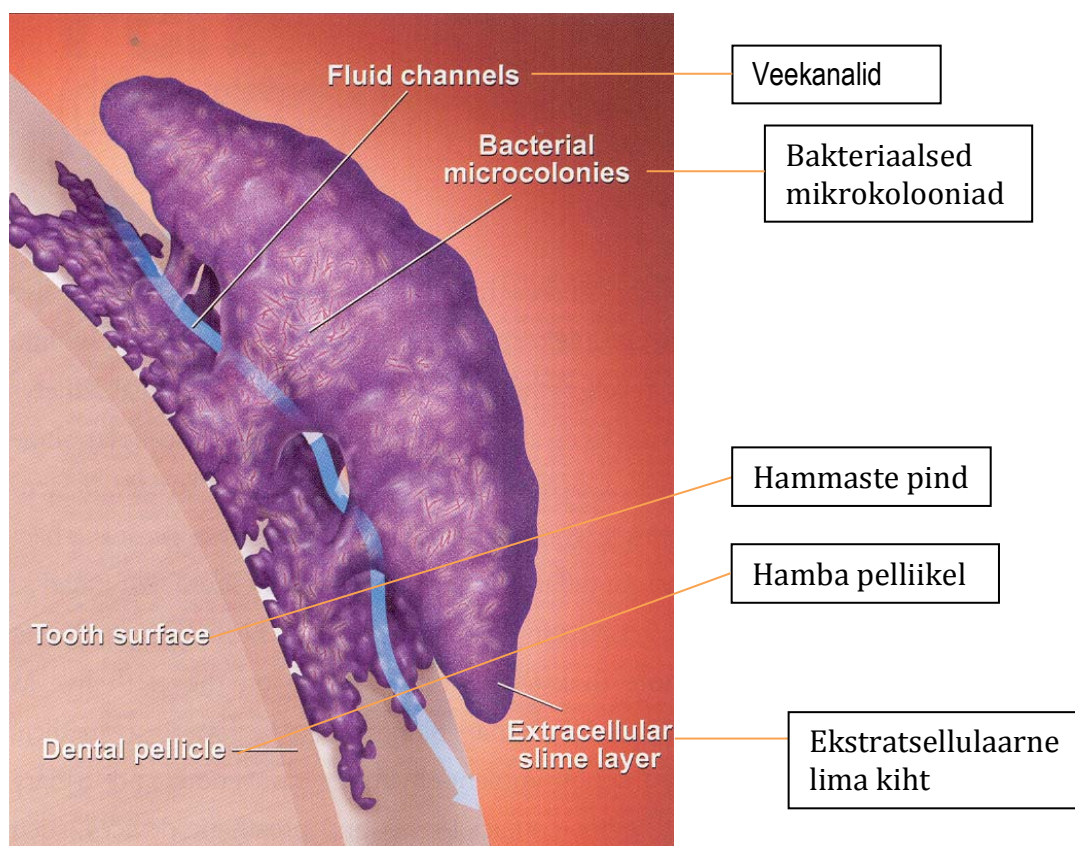
1.3.2 Biofilmi struktuur

Kõik suuõõne biofilmid koosnevad kolmest osast: kinnitumiseks vajalikust pinnast, mikroorganismidest ning igemevahelisest vedelikust, mis koosneb enamjaolt süljest. Vedelik on vajalik bakteritele, kuna toob eluks vajalikke toitaineid ning viib biofilmist välja jääkaineid. Samuti aitab vedelik biofilmil levida, transportides bakterirakke uutele pindadele (Socransky *et* Haffajee, 2005).

Uuringud on näidanud, et biofilmid väljendavad peeneid struktuurseid ja funktsionaalseid heterogeensusi, mida pole võimalik saavutada, kasvatades samu baktereid laboritingimustes. Biofilmil on keeruline struktuur, mis koosneb kahest eraldi regioonist – kiiresti ning aeglaselt kasvavatest rakkudest (An *et* Parsek, 2007), metaboliite transportivatest veekanalitest (Davey *et* O'Toole, 2000), lisaks esineb toitainete gradiendi olemasolu (Hall-Stoodley *et* Stoodley, 2009). Sellise heterogeense struktuuri tõttu on biofilm sobilikuks elukeskkonnaks mitmetele eri bakteritele.

Biofilmi struktuurist tulenevaid iseärasusi tuleb arvestada, mõistmaks biofilmidega seotud haiguste, näiteks periodontiidi patogeneesi (Berezow *et* Darveau, 2011).

Tänu biofilmi heterogeensusele on ta võimalikuks elukeskkonnaks mitmetele eri bakteritele



Joonis 1. Väljakujunenud biofilm (Nield-Gehring J.S, Dental Plaque biofilm).

1.3.3 Biofilmi moodustumine

Biofilmi moodustumine toimub mitmes etapis, järk-järgult arenedes ja kasvades. Esimeses biofilmi moodustumise etapis toimub süljekomponentide (nt mutsiinide MUC5B ja MUC7) ladestumine pelliiklina hamba pinnale (Tabak *et al.*, 1982), mille tulemusena saavad bakterid pinnale koloniseeruda). Bakterite adhesioonil hamba pelliikli pinnale osalevad sülje happeline fosfoproteiin ning proliinirikkad valgud (Gibbons *et Hay*, 1988).

Teises etapis toimub bakterite kinnitumine hammaste pinnale. Tavaliselt on esimesteks biofilmi koloniseerivateks mikroorganismideks gram-positiivsed bakterid, nagu streptokokid ja aktinomütseedid, mis esimestena hammaste peale kinnitudes kutsuvad koadhesiivsete, signalseerivate ning metaboolsete interaktsioonide kaudu esinema teisi liike (Rickard *et al.*, 2003). Selliselt moodustuv erinevate bakterite koosinemine annabki tulemuseks funktsionaalse heterogeense biofilmi.

Uurimused on näidanud, et biofilmi moodustumisel omab olulist rolli eksopolüsahhariidide biosüntees, mangaani transport ning bakterite omavaheline infovahetus ja signalseerimine hulgatunnetuse molekulide kaudu.

1.3.4 Biofilmi osa periodontiidi patogeneesis

Biofilmi kasvades ja vohades tungivad patogeensete bakterite poolt produtseeritud lahustuvad ühendid läbi sulkulaarse epiteeli periodontaalsetesse kudedesse. Need ühendid stimuleerivad peremeesorganismi rakke produtseerima keemilisi mediaatoreid, mis on seotud põletikulise reaktsiooniga (Gurenlian, 2006). Mediaatorid, mis on seotud neutrofiilide väljakutsumisega läbi kemotaksise on interleukiin-1 beeta (IL-1 β), prostaglandiin, tumori nekroosifaktor alfa (TNF- α – ingl. k *tumor necrosis factor alpha*) ja maatriksi metalloproteinaasid (MMP – ingl.k *matrix metalloproteinase*). Need põhjustavad igemete veresoonte läbilaskvuse kasvu, mis võimaldab plasmavalkudel migreeruda veresoontest kudedesse ning kohale tulnud peremeesorganismi immuunsüsteemi rakud (neutrofiilid, lümfotsüüdid, monotsüüdid) hakkavad hammast ja seda ümbritsevat kudet lagundama. (Veebiaadress 2)

1.3.5 Biofilm ja antimikroobsed ained

Tänu biofilmi eksopolüsahhariidsele kaitsekihile on neil märkimisväärne kaitse antibakteriaalsete ainete vastu. Uuringud on näidanud, et biofilmis elavad bakterid suudavad vabalt elavatest bakteritest 20-100 korda enam antibiootikume inhibeerida (Brown *et al.*, 1988). Biofilmi võime antimikroobsetele ainetele vastu panna on seotud kahe biofilmi tähtsa omadusega.

Esiteks, biofilmis kasvavad bakterid on sageli aeglasema kasvuga kui vabalt elavad liigikaaslased. Vähenenud kasvukiirus on mikroorganismidele tavaliseks kaitsemehhanismiks, eriti kui nad satuvad elutegevust pärssivasse keskkonda (rauavaene keskkond, antibiootikumide esinemine, peremeesorganismi kaitsemehhanismid) (Brown *et al.*, 1990). Teiseks, mikroorganismide poolt moodustatud EPS käitub kui barjäär, mis inhibeerib antibiootikumide sissetungimist biofilmi. Samas leiti uuringutes, et EPS produktsioon üksi pole piisav vahend antibiootikumide tõrjumiseks, oluline on ka bakterite võime oma kasvukiirust aeglustada (Stewart, 1996). On näidatud, et biofilmist mingil põhjusel välja hajuvad bakterid kaotavad oma resistentsuse ning muutuvad vastuvõtlikuks normaalsele inhibeerivatele antibiootikumikontsentratsioonidele (Nickel *et al.*, 1994).

1.4 Mikroobikoosluste muutumine periodontiidi korral

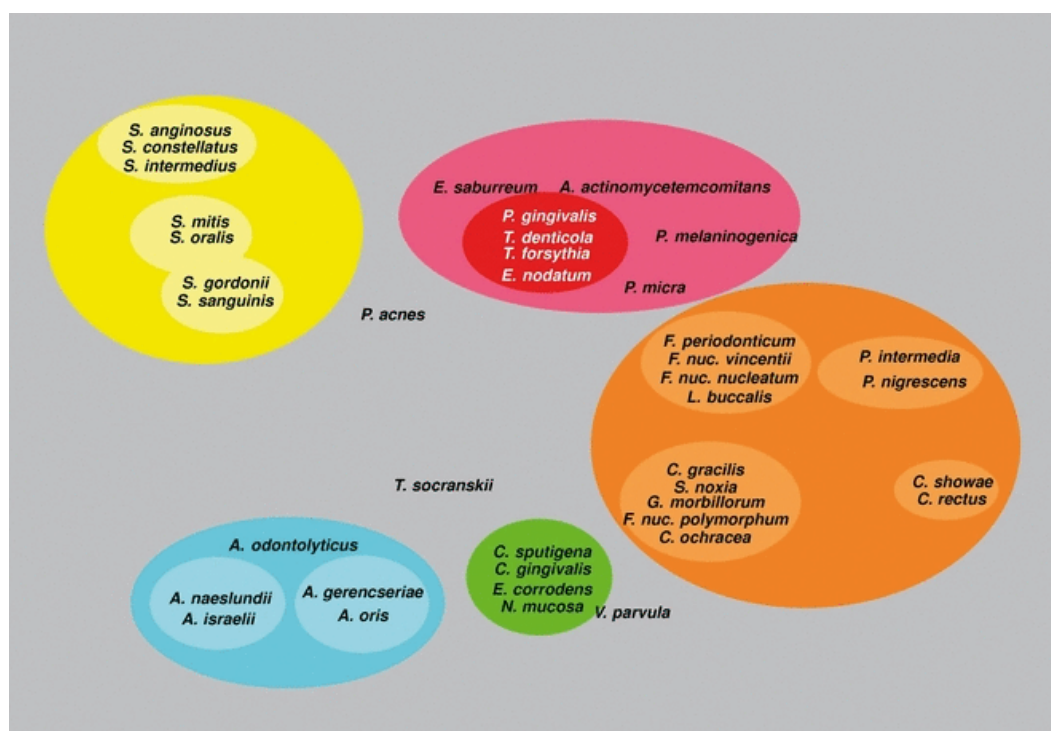
Tänaseks on teada, et igemepõletiku progresseerumisel periodontiidiks omab tähtsust hambaid koloniseerivate bakterikoosluste muutumine ehk düsbioos. Järk-järgult toimub sümbioossete, peamiselt gram-positiivsete mikroorganismide asendumine patogeensete, gram-negatiivsete bakteritega, mis toob kaasa peremeesorganismi immuunreaktsiooni. Uuringud on näidanud, et koloniseerivad bakterikompleksid muutuvad biofilmi keerukuse ja igemetasku sügavuse kasvades, mis loob kahjulikele bakteritele sobivaid anaeroobseid tingimusi juurde. Lisaks on selgunud, et haiguslikkuse korral puuduvad biofilmist kasulikud koloniseerivad organismid, samas kui esindatud on patogeenid (Socransky *et Haffajee*, 2005). Sellele tuginedes võib väita, et mikrofloora koostise muutus viib haiguse tekkele.

Düsbioosi täpne põhjus pole teada, kuid välja on pakutud erinevaid võimalusi. Düsbioosi teket on seostatud stressiga, liigselt töödeldud toidu tarbimisega, toiduvärvide, säilitusainete ja toksiliste kemikaalidega (Lakatos, 2009).

Samuti võib olla põhjus koloniseeritava ruumi puuduses suuõõnes. Asemele tulevad bakterid, kellel on suudavad antud ökosüsteemis paremini kohaneda. (Socransky *et* Haffajee, 2005).

1.4.1 Subgingivaalsed mikroobikompleksid periodontiidi korral

Mikrobioloogilised uuringud suuõõne bakterifloora identifitseerimiseks on leidnud, et suuõõnt asustab üle 700 bakteriliigi ning neist üle 500 koloniseerib subgingivaalset ala (Paster *et al.*, 2001). Socransky ja tema kolloogide (1998) poolt läbiviidud uuring tõestas, et teatud bakterikompleksid on omavahel seotud ning mõned neist on tõenäolisemad haiguse tekkeks kui teised. Oletati, et bakterikompleksid osalevad ise üksteise moodustamisel, koosluses elamise kaudu. Haiguse progresseerudes tulevad esile periodontiidile iseloomulikud mikroobikompleksid, mis on välja toodud joonisel 2. Uuringute põhjal on suudetud kindlaks teha, et valdavateks periodontaalseteks patogeenideks on *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus* ja *Eikenella corrodens* (Feng *et* Weinberg, 2006; Nishihara *et* Koseki, 2004).



Joonis 2. Mikroobikompleksid subgingivaalses biofilmis. Joonisel tehtud muudatused on tehtud Haffajee ja tema kolleegide loal. Sinise, rohelise ja kollase värviga kompleksid on

seotud biofilmi esialgse formeerumisega hambapinnale. Punase ja oranži kompleksi bakterid on seotud gingiviidi ning periodontiidiga. (Kojima *et al.*, 1993; Socransky *et Haffajee*, 2005).

2. Uurimuslik osa

2.1 Töö eesmärk

Tuginedes töö esimeses pooles antud ülevaatele periodontiidist kui biofilmist sõltuvast haigusest, on töö edasine eesmärk võrrelda olemasolevate periodontiidi korral rakendatavate teraapiate efektiivsust ning tutvustada hetkel uuritavaid uusi potentsiaalseid ravivõimalusi. Kõik käsitletavad ravimeetodite tõhususe hindamised antud töös on tehtud eeldusel, et neid teostatakse toetava teraapiana mehhaanilisele meetodile.

2.2 Metoodika

Antud töö põhineb internetist ja teaduslikest artiklitest pärit materjalil, kasutades peamiselt PubMed'i ja NIH elektroonilistes andmebaasides leiduvaid meditsiinilisi teaduslikke artikleid. Kriteeriumiks olid erinevad inglisekeelsed kontrollitud kliinilised uuringud ning süstemaatilised ülevaated, mis hindasid antibiootikumide, antiseptikute, fotodünaamilise teraapia, probiootikumide ja peremeesorganismi immuunmodulatsiooni mõjutamise efektiivsust periodontiidi ravis kasutades neid toetava ravina mehhaanilisele teraapiale. Ravi tõhususe määramiseks hinnati periodontiidile iseloomulike tunnuste paranemist, nagu periodontaalse tasku sügavus (PPD – ingl. k *periodontal pocket depth*), kliinilise kinnituspinna suuruse kaotus (CAL – ingl. k *clinical attachment level loss*) või igemete veritsuse vähenemine.

Lisaks vaadeldi kahte parameetrit: mikrofloora muutus ja peremeesorganismi põletikulise vastuse nõrgenemine.

3.3 Tulemused

3.3.1 Mehhaaniline meetod

Mehhaanilist teraapiat loetakse antud hetkel parimaks võimaluseks periodontiidi ravis. Selle meetodi korral puhastatakse käsitsi hamba ja juure pind mikroobsest ladestusest. Mehaanilise

teraapia korral kasutatavad tööriistad jagunevad kaheks: hambakatu puhastamine ja juure pinna silumine ultraheli-vibraatori ja sirbi või kürettide ja skeilerite (SRP – ingl.k *scaling and root planing*) abil. Seda meetodit peetakse hetkel nn. kuldseks standardiks periodontiidi ravis oma odavuse ning tõhususe tõttu.

Lisaks rakendatakse sügaval igemetaskutes paikneva hambakivi eemaldamisel kirurgilist lõikust, mille korral tehakse skalpelliga nakatunud piirkondadesse sisselõige ja eemaldatakse mineraliseerunud hambakatt.

3.3.2 Antibiootikumid

Meditisiinis kasutatakse antibiootikume tavaliselt raviks võõraste patogeensete mikroorganismide vastu. Antibiootikumiravi määramisel on oluline hinnata mikrobioloogilist staatust nakatunud piirkondades või anda hinnang kliinilise vaatluse põhjal, määrates laiaspektrilise ravi, mis on praktikas tavalisem.

3.3.2.1 Süsteemne ravi

Uuringud on näidanud, et süsteemne antibiootikumiravi on periodontiidi korral vajalik neil juhtudel, kui on toimunud laiaulatuslik nakatumine. Suukaudu manustatud antibiootikumid liiguvad läbi vereplasma nakatunud piirkonda, hävitades koloniseerivaid baktereid nagu *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ka kudedes (Mombelli *et al.*, 1994). Samuti hävitavad süsteemsed antibiootikumid baktereid keelelt ja mujalt suuõõnest (Slots *et* Ting, 2000). Kirjanduses avaldatud meta-analüüsid on teinud kindlaks, et antibiootikumide süsteemne kasutamine võib mõnedel juhtudel isegi kahekordistada kinnituskoe juurdekasvu, võrrelduna vaid mehhaanilise teraapia kasutamisega (Haffajee *et al.*, 2003).

Kuna periodontiiti põhjustavad paljud erinevad mikroobid, siis on võetud kasutusele antibiootikumide kombinatsioonravi, näiteks metronidasool/amoksitsilliin (M/A) (Slots *et* Ting, 2000). M/A on laia toimespektriga antibiootikumide kombinatsioon, mis sihib nii gram-negatiivseid kui gram-positiivseid anaeroobseid baktereid. Lisaks on uuringud näidanud M/A märkimisväärset tõhusust PPD vähenemisel ja CAL juurdekasvul. M/A kasutamine on näidanud, et need parameetrid paranevad vähesel määral ka juhul, kui patsient ei pea ettekirjutatud hügieeninõuetest kinni, samas säilib igemete põletikuline olukord ning hambakatu rohkus (Jenkins *et al.*, 1989).

Tetratsükliinide perekonda kuuluvad antibiootikumid (monotsükliin, doksütsükliin) on laia toimespektriga antibiootikumid, mis mõjuvad nii gram-positiivsetele kui gram-negatiivsetele mikroobidele, inhibeerides nende valgusünteesi. Nad suudavad kudedest hävitada tähtsa periodontaalse patogeeni *A. actinomycetemcomitans*'i. Samuti on tetratsükliinidel põletikuvastane ja antikollagenaasne omadus, mistõttu suudavad nad vähendada koekahjustusi ja alveolaarse luu hävimist (Gordon *et al.*, 1981; Slots *et al.*, 1990). Tetratsükliinid imenduvad läbi seedetrakti ning on teada, et nende toime väheneb, kui neid tarbida koos piimatoodete ning kaltsiumit, magneesiumit, rauda või alumiiniumit sisaldavate toodetega. Lisaks on uuringud näidanud, et tetratsükliinide süsteemsel manustamisel võib tõusta nende kontsentratsioon igemetevahelises vedelikus (GCF – ingl. k *gingival crevice fluid*) kuni kümme korda (Pascale *et al.*, 1986; Sakellari *et al.*, 2000), seega tekib bakteritel ravimi vastu üsna kiiresti resistentsus. On täheldatud tetratsükliinide kuhjumist kudedesse ning arenenevatesse hambastruktuuridesse, inhibeerides nende kasvu. Lisaks võib see antibiootikumide perekond põhjustada neerupuudulikkust ja maksakahjustust.

Periodontiidi põletikuvastase ravi korral kasutatakse subantimikroobsetes doosides (20 mg) doksütsükliini (SDD – ingl. k *subantimicrobial dose doxycycline*), mille antibakteriaalne toime on tehtud nii madalaks, et baktereid mõjutada (Walker *et al.*, 2000). Sellise ravi eesmärk on vähendada igemetaskute põletikulist seisundit ja vähendada igemetaskute sügavust, kasutades ära doksütsükliini võimet blokeerida MMP-sid, ensüüme, mis hävitavad hamba kinnituskude (Golub *et al.*, 1997). Kasutusel on ravim Periostat, mida tuleb kasutada mitmete kuude vältel. Kuigi antimikroobe efekt ravimi puhul on viidud väga madalale, on siiski võimalus resistentsuse tekkeks.

3.3.2.2 Lokaalne ravi

Lokaalne ravi määratakse tavaliselt periodontiidi algstaadiumis, igemepõletiku korral, kui haigus pole veel progresseerunud ja levinud paljudesse piirkondadesse. Lokaalse raviga tekib vähem kõrvaltoimeid, kuna antibiootikumi administreeritakse vaid paikselt. Antibiootikumi lokaalsel manustamisel võib selle kontsentratsioon olla kuni 100 korda suurem kui süsteemsel manustamisel, seega on suur oht resistentsuse tekkeks. Meta-analüüsid lokaalsete antibiootikumide tõhususe hindamiseks on näidanud, et kõige enam väheneb PPD tetratsükliin fiibrite kasutamisel, sellele järgnevad doksütsükliin geel ja minotsükliin vesinikkloriid pulber. (Greenstein, 2006).

3.3.3 Antiseptikud

Antiseptikum on vahend, mis kudedesse viiduna suudab ennetada või peatada mikroorganismide kasvu. Antiseptilised ained on suure aktiivsusspektriga ning suudavad erinevalt antibiootikumidest sihtida mitmeid bakteriraku komponente, mis vähendab võimalust resistentsuse tekkeks. Samas on antiseptilistel vahenditel, võrreldes antibiootikumidega, suurem potentsiaalne toksiline efekt peremeesorganismi rakkudele, mis piirab nende kasutamist inimkudedel.

3.3.3.1 Kloorheksidiin

Kloorheksidiin (CHX – ingl. k *chlorhexidine*) on difenoolne ühend, mis toimib paljudele bakteritele letaalselt. Kloorheksidiini antimikroobseks mehhanismiks on bakteriaalse rakumembraani purustamine, mille tagajärjel rakk sureb. Lisaks inhibeerib kloorheksidiin biofilmi pelliikli moodustumist ning mikroobide koloniseerimist. On täheldatud, et CHX mõju on tugevam aluselise pH juures, kuid väiksem happelises pH vahemikus ning orgaanilise materjali esinemisel. Seetõttu võib selle efektiivsus suuõõnes kasutamisel väheneda (Gagari *et* Kabani, 1995).

Uuringud on näidanud, et kloorheksidiini sisaldava 0,12% suuvee kasutamine periodontiidi ravis pole efektiivne, kuna vedelik ei suuda tungida piisavalt sügavale igemetaskusse ning mõjuda piisavalt kaua, et subgingivaalseid mikroobe hävitada (Jeffcoat *et al.*, 1998; Slots *et al.*, 1991; Southern *et al.*, 2006). Samas on teadlaste poolt välja töötatud kloorheksidiini sisaldav kiip, mis asetades igemetaskusse seal järk-järgult laguneb vabastades selles sisalduvat CHX-i. On leitud, et kiip suudab tappa periodontaalseid patogeene, nagu *P.gingivalis* ning vähendada PPD-d, lisaks mõjub positiivselt CAL-i kasvule (Lang *et al.*, 2008).

Kõrvalnähtude vältimiseks on CHX tarvitamine soovitatav vaid lühiajaliselt. Pikaajaline kasutamine ärritab suu limaskesta ning põhjustab pruunikaid plekke hammaste pinnal ja keelel. Lisaks võib toimuda lühiajaline maitsemeelte häirumine (Southern *et al.*, 2006).

Seega saab järeldada, et CHX-i sisaldava suuvee kasutamine omab efektiivsust vaid supragingivaalsele bakterifloorale ja aitab ennetada periodontiidi teket, samas kui CHX kiipi võib kasutada ka haiguse ravis samaaegselt SRP-ga.

3.3.3.2 Povidoon-jood

Lisaks kloorheksidiinile on povidoon-joodi (PVPI – ingl. k *povidone-iodine*) 10%-line lahus tõhus mikrobitsiid erinevate bakterite, seente ja viirusinfektsioonide korral. Lahus kantakse endodontilise süstlaga nakatunud kohta ning töödeldakse jätkuvalt 5 minuti jooksul (David et al 1994). *In vitro* uuringud on näidanud, et povidoon-joodi lahus suudab lühiajalisel töötlusel hävitada periodontaalseid patogeene (Higashitsutsumi *et al.*, 1993; Müller *et al.*, 1989). On näidatud, et PVPI lahus, erinevalt kloorheksidiinist ei ärrita suu limaskesta ja ei oma kõrvalnähte nagu hammaste ja keele värvumine ning maitsemeelte tundlikkus. Hoolimata aine märkimisväärsest antimikroobsest toimest, pole meetod suu infektsioonide ravis laialt levinud, kuna võib oma joodisisalduse tõttu liigselt kasutamisel põhjustada kilpnäärmehaigusi (Linder *et al.*, 1998).

3.3.4 Probiootikumid

Probiootilised bakterid (PB – ingl. k *probiotic bacteria*) on elavad mikroorganismid, kellest enamik kuuluvad hõimkondadesse *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium* ja *Streptococcus* (Pervez *et al.*, 2006).

PB efektiivsust ravieesmärgil on tänaseks laialdaselt uuritud ja tõestatud, seda peamiselt seedetrakti haiguste puhul (Delcensiere *et al.*, 2008). Kuna suu on seedesüsteemi algus, siis on hakatud uurima ka PB potentsiaalset mõju oraalsetele haigustele (Riccia *et al.*, 2007). Katsed on näidanud, et PB manustamisel on võimalik periodontiidi teket ennetada, haiguse olemasolul aga aeglustada või peatada. Veel pole päris selge, missuguste mehhanismidega probiootikumid periodontiidi korral töötavad (Gupta V. *et Gupta P*, 2010), kuid on näidatud just *Lactobacillus gasseri* ja *Lactobacillus fermentum*'i eriti rohket esinemist tervete inimeste suuõõnes. Uuringud on näidanud, et laktobatsillide kõrge kontsentratsioon suu mikroflooras inhibeerib 82% ulatuses *P. gingivalis*'e ja 65% ulatuses *P. intermedia* kasvu (Köll- Klais *et al.*, 2005).

Lisaks probiootikumide naturaalsele esinemisele meie igapäevases toidus, nagu piim, juust, jogurt (Chatterjee *et al.*, 2011), on hakatud nende sisaldust toiduainetes tööstuslikult kontsentreerima. Lisaks eelnimetatud toodetele leidub ka probiootilisi pastille, närimiskumme ning hambapastaid, mille tarbimine on näidanud gingiviidi leevenemist ja biofilmi

ladestumise vähenemist mõõduka kuni raske igemepõletikuga patsientidel (Krasse *et al.*, 2006). See võib olla tingitud probiootikumide võimest muuta peremeesorganismi epiteelrakkude poolt sekreteeritavate põletikku tekitavate ja põletikuvastaste tsütokiinide tasakaalu (Gupta, V. *et* Gupta, B., 2010). Siiski on vaja läbi viia täiendavaid uuringuid, et hinnata nende toodete omadusi pikaajalisel kasutamisel (Mohanty *et al.*, 2012).

Nagu eelpool mainitud, pole probiootikumide toimemehhanismid periodontiidi korral veel päris selged, kuid välja on pakutud järgmisi võimalusi:

- Probiootilised bakterid, suutes moodustada biofilmi, moodustavad kaitsva voodri suu limaskestale ja tõrjuvad nii patogeenseid mikroobe eemale (Dominguez-Bello *et* Blaser, 2008).
- Probiootikumid, muutes ümbritseva keskkonna pH-d, muudavad patogeenide koloniseerimise keerulisemaks.
- Probiootilised bakterid sekreteerivad erinevaid antimikroobseid ained, nagu orgaanilised happed, vesinikperoksiid ja bakteriotsiinid (Haukioja *et al.*, 2006).
- Probiootikumid konkureerivad patogeenidega oraalsete kinnituspindade pärast (Haukioja *et al.*, 2006).
- Probiootikumid stimuleerivad mittespetsiifilist immunssüsteemi ja mõjutavad humoraalset ja rakulist immuunvastust (suurendavad IgA ja kaitserakkude produktsiooni) (Haukioja *et al.*, 2006).

3.3.5 Antibakteriaalne fotodünaamiline teraapia

Antibakteriaalne fotodünaamiline teraapia (aPDT – ingl. k *antimicrobial photodynamic therapy*) on ravimeetod, mille korral kasutatakse spetsiaalse lainepikkusega valgust aktiveerimaks infektsiooni piirkonda viidud fotosensitiivset ühendit, mis kokkupuutel vaba molekulaarse hapnikuga ergastab selle. Selle reaktsiooni tulemusena tekib toksiline reaktiivne monohapnik ning vabad radikaalid, mis hävitavad bakterirakud mõjudes nende põhikomponentidele, nagu DNA, valgud, lipiidid (Wainwright, 1998).

See ravimeetod pole hetkel laialt levinud, kuid on olemas *Periowave* nimeline ravi, mille tõhusus on kliiniliste uuringutega tõestatud. Selle korral kasutatakse fotosensitiivse ühendina metüleensinist, mis ergastatakse valguse lainepikkusega 670 nm (tumepunane).

APDT eeliseks on tema mittespetsiifilisus, ta suudab hävitada nii bakterid, seened, viirused kui algloomad, põhjustamata ravi suhtes resistentsust (Wainwright, 2004). Lisaks puuduvad peremeesorganismi suhtes genotoksilised ja mutageensed efektid, seega sobib see ravimeetod rakendamiseks ka pikema aja vältel. On näidatud ka aPDT võime inhibeerida põletiku tsütokiine interleukiin-1 β (IL-1 β) ja tuumori nekroosi faktor alfa (TNF- α), mis vastutavad koe lagundamise eest periodontiidi korral (Komerik *et al.*, 2000). Lisaks on täheldatud positiivset mõju kollageenaaside, proteaaside ja lipopolüsahhariidi vähenemisel. (Darveau *et al.*, 2009).

3.3.6 Peremeesorganismi immuunmodulatsioon

Antibiootikumide ning antiseptiliste vahendite rakendamise kõrval on hakatud uurima ka meetodeid, mis aitaksid ravida periodontiiti, käsitledes selle põletikulist poolt. On leitud, et periodontiidile vastuvõtlikud inimesed väljendavad vastuseks biofilmis elavatele patogeensetele bakteritele tugevamat immuunreaktsiooni. Periodontaalses ravis on põletiku kontrollimine sama oluline kui mikroobide eemaldamine.

Antud peatükis käsitletakse peremehe immuunmodulatsiooni mõjutamist nii põletiku blokeerimise kui ka selle lahendamise teel, kasutades bioloogilisi signaaliülekanne radasid.

3.3.6.1 Põletiku supresseerimine

Peremeesorganismi põletikulise vastuse supresseerimisel kasutatakse farmakoloogilisi toimeaineid, mis blokeerivad põletiku tekkel osaleva kindla mediaatori (nt. IL-6, IL-1, TNF- α , MMP-d) ja pidurdavad haiguse progresseerumist (Dinarello, 2004; Leitaõ *et al.*, 2005; Nishimoto *et al.*, 2004; Williams *et al.*, 1996)

Enimuuritud põletikku supresseerivaks ravimiks on juba antibiootikumide alapeatükis 3.3.2.1 kirjeldatud antibiootikum doksütsükliin, mille manustamisel subantimikroobsetes doosides on võimalik supresseerida peremeesorganismi põletikulist vastust.

Lisaks on uuritud ka teisi põletikuvastaseid aineid ja ravimeid, mis lisaks põletiku blokeerimisele takistaksid ka alveolaarse luu hävimist. Sellisteks põletikuvastasteks aineteks on mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (NSAIDs – ingl. k *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) ja nõrgad orgaanilised happed, mis ennetavad prostanoidide teket.

Luud säästvate ravimitena kasutatakse näiteks bisfosfonaate, mis seondudes luu hüdroksüapatiidi kristallidega ennetavad nende lahustumist, sekkudes osteoklastide aktiivsusse ja vähendades sellega alveolaarse luu kahjustust.

3.3.6.2 Põletiku modulleerimine biokeemiliste radade kaudu

Veel üks intrigeeriv võimalus on kasutada ravimeid, mis vastupidiselt põletiku blokeerimisele, võimaldavad seda lahendada (Berglund *et* Donati, 2005). Põletiku lahendamine hõlmab makroorganismi biokeemilisi radu, häirides nende transkriptsioonifaktorite aktivatsiooni ja põletikuliste geenide ekspresseerimist (Alexander *et al.*, 1994). Uuringud viitavad, et mõnede nende biokeemiliste radade häired võivad olla periodontaalse koe homöostaasi rikkumise ning seega periodontaalse haiguse põhjuseks (Shaw *et al.*, 2003).

Mitogeen aktiveeritud proteiinkinaasi (MAPK – ingl. k *mitogen activated protein kinase*) rajad on evolutsiooniliselt konserveerunud proteiinkinaaside perekond, mis vahendavad mitmeid fundamentaalseid bioloogilisi protsesse ja rakulisi vastuseid erinevatele ekstratsellulaarsetele stiimulitele läbi mitmete reptseptorite (Kyriakis *et* Avruch, 2001). MAPK-id on seotud ekstratsellulaarsete hormoonide, kasvufaktorite, bakteriaalsete antigeenide ja keskkonnast põhjustatud stressi signaali ülekannetega ja omavad suurt tähtsust peremeesorganismi immuunsüsteemi vahendatud põletikulises vastuses (Pearson *et al.*, 2001; Robinson *et* Cobb, 1997).

On leitud tõendeid, mis viitavad MAPK radade tsütokiini geeni ekspresseerimise (täpsemalt MAPK p38 α rada) ja signaliseerimise võimele, mis teeb need rajad võimalikeks sihtmärkideks põletikuvastases ravis. Inhibiitorid, mis sihiksivad MAPK p38 α rada on väljatöötatud ning prekliinilised ja kliinilised andmed näitavad nende põletikuvastast toimet (Kirkwood *et al.*, 2007).

Tuuma faktor kapp B (NF- κ B – ingl. k *nuclear factor kappa B*) identifitseeriti esmalt kui transkriptsioonifaktor, mis on seotud mitmete erinevate bioloogiliste radadega ja omab keskset rolli mitmete immuunvastusega seotud geenide ekspressiooni regulatsioonis.

On näidatud, et NF- κ B raja aktiveerumine toimub, kui kudedes on suures hulgas esindatud mitmed põletikku tekitavad mediaatorid, nagu LPS, TNF- α , IL-1, MMP-d.

In vitro uuringud on näidanud, et periodontaalsed patogeendid, nagu *P. gingivalis* võivad samuti aktiveerida NF- κ B raja periodontaalsetes kudedes (Sugita *et al.*, 1998).

Hiljutine uuring näitas, et NF-κB rada on märkimisväärselt aktiveeritud periodontaalselt haigetes kudedes. Seega on NF-κB raja inhibeerimine potentsiaalne ravi periodontiidi raviks (Ambili *et al.*, 2005).

3.4 Arutelu

Mehaaniline katu ja hambakivi eemaldamine hambapinnalt on enimlevinud viis kroonilise periodontiidi raviks. Kuna veel ei ole leitud alternatiivi, kuidas hammastele ladestunud biofilmi ning hambakivi tõhusamalt eemaldada peetakse seda hetkel kõige efektiivsemaks meetodiks. Hoolimata SRP tõhususest pole ta piisav tõsise progresseerunud periodontiidi ravis, mille korral on patogeensed bakterid koloniseerinud ka peremeesorganismi koed. Kudetest ning muudelt suu mukoosetelt pindadelt välja ravimata bakterid on sagedased hambaümbruse rekoloniseerimise põhjustajad, mistõttu toimub haiguse kordumine. Kuna uuringud on näidanud, et kroonilise periodontiidi põhjused on nii mikrobioloogilised kui seotud peremeesorganismi põletikulise reaktsiooniga, on ravi teostamisel üha enam hakatud rakendama SRP kõrval ka antibakteriaalseid ning põletikulist protsessi käsitlevaid komponente.

Antibiootikumiteraapia on hetkel enimkasutatav toetav ravi periodontiidi korral. Patsientidel, kellel esinevad laialdased oraalsed periodontumi kahjustused, on enim rakendatav süsteemne antibiootikumide manustamine. Ravim võetakse tabletina, mis imendub läbi seedetrakti vereplasmasse ning seeläbi ka verevarustusega periodontaalsetesse kudedesse ja igemetavahelisse vedelikku.

Antud bakalaureusetöö koostamise käigus uuritud kirjanduse põhjal selgus, et kõige tõhusam on metronidasool/amoksitsilliini kombineeritud süsteemse ravi kasutamine, mille suhtes on bakterites keerulisem resistentsust omandada. Samas on leitud, et mitmete antibiootikumide samaaegne kasutamine võib hävitada ka kasulikke mikroorganisme ja põhjustada seenhaiguste teket nii suuõõnes kui süsteemselt. Lisaks M/A teraapiale on kasutusel süsteemses ravis perekond tetratsükliinid. Kuna on leitud, et nende kontsentratsioon vereplasmast CHF-i jõudes kasvab mitmeid kuni kümneid kordi, siis on suur oht resistentsuse tekkeks. Samas on näidatud tetratsükliinide põletikku vähendav ning antikollagenaasne toime, mistõttu on loodud ravim *Periostat* (20 mg doksütsükliin, tootja Alliance Pharmaceuticals, UK). Kuigi see ravim on väga efektiivne, sobib siiski vaid kasutamiseks koos SRP –ga, sest oma madala kontsentratsiooni tõttu ei oma bakteritsiidset toimet. Seega ei ole soovitatav, kui

on toimunud patogeenide koloniseerumine kudedesse. Kasutatakse efektiivselt peremeesorganismi immuunvastuse allasurumiseks. SDD-l on väga heaks küljeks üliväike resistentsuse tekkimise võimalus.

Süsteemsetele antibiootikumidele lisaks on periodontiidi korral kasutusel ka lokaalselt manustatavad antibiootikumid, mis viiakse igemetaskusse. Enamasti rakendatakse tetratsükliinide derivaate erinevate geelide ja pulbritena. Viies need igemetaskusse suudavad nad lokaalselt vähendada patogeenide arvukust, igemetasku sügavust ning põletikulist olukorda. Samas põhjustavad oma kõrgete kontsentratsioonide tõttu kiiresti resistentsust ning kuna tetratsükliinid ladestuvad hamba kudedesse ning arenevatesse hambastruktuuridesse, võivad tekkida pruunid plekid hammastel. Sellest tulenevalt, kuigi on tõestatud antibiootikumide efektiivsus, jääb mitmete kõrvalnähtude tekkimise võimalust arvestades siiski vajadus tõhusamate anti-infektsioossete teraapiate järgi.

Antibiootilise ravi kõrval on praegu laialt kasutusel ka antiseptilised vahendid, mis suudavad baktereid hävitada neis resistentsust tekitamata. Uuringud on teinud kindlaks, et hetkel kõige tulemuslikum antiseptiline vahend periodontiidi raviks on kloorheksidiini sisaldava kiibi paigaldamine igemetaskusse. Erinevalt povidoon-joodi lahusest ei ole CHX-il täheldatud tõsiseid kõrvalnähte. Kuigi limiteerivaks faktoriks on pikaajaline kasutamine, mille tagajärjel toimub hammaste värvumine ning suu limaskestade ärritumine. Lisaks igemetaskusse manustatavatele vahenditele, on soovitatav periodontiidi ennetamiseks kasutada antimikroobseid suuloputusvahendeid. See on suuhügieenis hammastepesu kõrval oluline, kuna pehmeid kudesid koloniseerivaid baktereid on suuõõnes väga rohkel hulgal.

Kuigi on näidatud antiseptiliste vahendite tõhusus mikroorganismide vähendamisel, on nende kasutamisel periodontaalses teraapias olulisi puudusi. Oma mittespetsiifilisuse tõttu hävitavad nad suuõõnes nii kasulikke kui kahjulikke baktereid ning ei oma efektiivsust põletikuliste protsesside allasurumisel. Seega vajab ka see lähenemine edasiste põhjalike uuringute läbi viimist.

Probiootikumid, olles juba praegu mõnede haiguste ravimisel ja ennetamisel näidanud tulemuslikkust, on periodontaalsete haiguste ravimiseks paljulubav lähenemine. Suu mikrofloora uuringud on näidanud probiootiliste bakterite esinemist kõrges hulgas tervetel patsientidel. Samas on edasised uuringud vajalikud, selgitamaks välja probiootiliste bakterite

toimemehhanisme periodontiidi raviks. Tänu meetodi kättesaadavusele ja odavusele võib sellest kasu leida eelkõige arengumaades periodontiidi all kannatavad patsiendid.

Fotodünaamilise teraapia eeliseks on selle rakendatavus väga täpselt lokaliseerides, kasutades kindlaid aineid kindlate bakteritüüpide märgistamiseks ning seega limiteerides võimalikke tekkivaid oksüdatiivseid koekahjustusi. Lisaks bakteritsiidsele toimele on täheldatud ka põletikku taandav toime. Kõrvalnähud on minimaalsed ning resistentsete tüvede tekkimine vähetõenäoline. Samas on aPDT tõhusust käsitlenud uuringud vastuolulised. Hoolimata *in vitro* uuringutes näidatud aPDT võimest hävitada periodontaalseid patogeene on kliinilistes uuringutes leitud, et mõju on vaid lühiajaline ka parameetrite CAL ja PPD vähenemisele. Samuti pole teraapia eraldiseisvana SRP-st andnud märkimisväärsed tulemusi (Atieh, 2010; Azarpazhooh *et al.*, 2010). Siiski on lähenemine paljulubav ning loodetakse, et valdkonda edasiarendades võib see tulevikus asendada nii mehhaanilist kui ka praegu valdavalt kasutatavat antibiootilist ravi. Seega on vajalik edasiste põhjalike uuringute läbiviimine.

Lisaks eelmainitud olemasolevatele ning potentsiaalsetele ravivõimalustele periodontiidi korral, on hiljuti hakatud välja töötama ravivõimalust, mis sihiks peremeesorganismi immuunvastuse osa periodontiidi korral. Selle eesmärk on luua tasakaal põletikku tekitavate ning põletikuvastaste mediaatorite vahel. Lisaks hetkel efektiivselt SRP-d toetava ravina kasutusel olevale SDD-d sisaldavale põletikku blokeerivale antibiootikumile on hakatud uurima ka mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (NSAIDs) mõju.

Lisaks mittesteroidsetele põletikku blokeerivatele ravimitele on praegu uurimisjärgus ka põletikulise protsessi lahendamine bioloogiliste põletikuliste signaaliülekanne radade kaudu. Farmakoloogilised vahendid on praegu väljatöötamisel leidmaks viise neid radu inhibeerida.

Kuigi põletikulisi protsesse blokeerivad ravimid pakuvad suurepärast potentsiaali peremeesorganismi immuunmodulatsiooniks on uuringud näidanud, et bioloogiliste signaaliülekanne radade blokeerimine võib olla efektiivsem kui vaid ühe konkreetse tsütokiini sihtimine. Hoolimata potentsiaalsest edust on ka nende suurimaks miinuseks praegu spetsiifilisuse puudumine. Need bioloogilised signaaliülekannderajad osalevad ka teistes füsioloogilistes protsessides ning nende inhibeerimine võib seega põhjustada tõsiseid kõrvalnähte.

Tähtis on, et peremehe immuunmodulatsiooni mõjutamine võib aeglustada haiguse progresseerumist, seda eriti geneetilise eelsoodumusega patsientidel, kelle jaoks pole

käesolevad teraapiad tõhusad. Põletikulisi protsesse käsitlevate ravimite tähtsuseks on nende võime ennetada või minimeerida peremeesorganismi põletikulise protsessi poolt tekitatavat kudede destruktsiooni. Nendest limiteerivatest faktoritest jagu saamisel võivad peremeesorganismi moduleerivad ravimid pakkuda periodontiidi raviks tõhusat lähenemist.

3.5 Järeldused

Võimalik, et kuna periodontiit on nii kompleksne ja mitmete faktorite poolt põhjustatud haigus, siis absoluutselt ideaalset ravi ei olegi. On näidatud, et periodontiidi põhjused on patsienditi erinevad. Kui ühel tekib haigus ebapiisava suuhügieeni tagajärjel tekkinud bakterite düsbioosist, siis teisel võib see olla põhjustatud geneetiliste hälvete tõttu, mille tagajärjel tekib destruktiivne immuunvastus. Edukaks raviks on vaja identifitseerida periodontiidi põhjus ning see adresseerida.

Hoolimata komplikatsioonidest on hiljutised uuringute tulemused näidanud suurt potentsiaali periodontiidi all kannatavate patsientide efektiivsemaks aitamiseks. Peremehe modulatsiooniteraapia, fotodünaamiline teraapia ning probiootiline teraapia võivad anda eeliseid, mida pole vaadeldud kui on kasutatud antibootikume ning antiseptikuid. Siiski tuleb neid uusi alternatiive silmas pidades viia läbi täiendavaid laiapõhjalisi kliinilisi uuringuid. Põhjalikult tuleks võrrelda uute tehnoloogiate tõhusust SRP-st eraldiseisva teraapiana, lisateraapiana ning nende alternatiivsete raviviiside omavahelise kombineerimise efektiivsust. Lisaks tuleb arvestada uute meetodite välja töötamisel ka ravimi lihtsust ja odavust.

Seega, arvestades patsientide erinevaid nakatumisvõimalusi, nõuab periodontiidi ravi individuaalse meditsiini väljatöötamist ning iga patsiendi spetsiifiliste vajaduste arvestamist.

Antud võimalusi arvestades soovitavad praeguseks teostatud uuringud antibootikume, antiseptilisi ja põletikku pärssivaid vahendeid kasutada toetava ravina mehhaanilisele periodontaalse piirkonna puhastamisele ning mitte eraldiseisva teraapiana (Herrera *et al.*, 2008).

Kokkuvõte

Tänapäevaks on kindel seisukoht, et hambakattu tuleks võtta kui biofilmi ning periodontiiti arvestada kui biofilmist sõltuvat haigust. Seega tuleb periodontiidi ravimisel arvestada, et see pakub bakteritele kaitset paljude faktorite eest, nagu antibiootikumid, kiiritamine ja peremeesorganismi immuunsüsteem, mis teeb haiguse ravi keeruliseks.

Antud töös läbi viidud teaduslike artiklite uurimise põhjal võib väita, et suuõõne düsbioos on vähemalt osaliselt vastutav periodontiidi kujunemisel. Samuti on teada, et periodontumi lagunemisel on vastutav pigem peremehe immuunvastus, mis tekib vastusena subgingivaalsetele patogeenidele. Hoolimata suurtest edasiminekutest meie teadmistes selle haiguse mikroobsest põhjuslikkusest on siiski periodontiiti põhjustavaid virulentsusfaktoreid, mida veel täielikult ei mõisteta. Periodontiidi ravis tuleb arvestada ka geneetilisi, immunoloogilisi ja keskkonnast tulenevaid faktoreid mõistmaks haiguse progresseerumist.

Tänapäevane periodontaalne teraapia on suunatud eeskätt bakteriaalse ladestuse eemaldamine hammast ümbritsevast infektsiooni piirkonnast. Tulevasi tehnoloogiaid välja töötades tuleb arvestada ka meetodi võimekust hävitada baktereid infektsiooni reservuaariks olevatest mukoossetelt pindadelt ning keelelt. Samuti peab teraapia käsitlema peremeesorganismi immuunvastust patogeenidele ning geneetilist eelsoodumust.

Periodontitis as a biofilm derived disease: the etiology and possible methods of treatment

Kristi Sonn

Summary

Periodontitis is a biofilm-associated inflammatory disease of the periodontium. It is a major cause of tooth loss in the world. This disease appears to have multiple etiologies and the most studied of them are microbial and immunological. The primary microbial factor contributing to disease is a shift in the content of the oral microflora, while the primary immunological factor is the destructive host inflammatory response. Several techniques have been used clinically to treat periodontitis, but the most successful ones appear to address both the bacterial and inflammatory components of the condition. By now it is recognized, that dental plaque should be considered as a biofilm and a periodontitis as a biofilm associated disease. Therefore, the nature of biofilm must be considered, when treating periodontitis. Genetical, immunological and environmental factors must be considered also.

The aim of this study was detailing the microbial and molecular nature of chronic periodontitis, and to compare the efficacy of traditional and emerging technologies for treating this disease.

Because multiple etiologies factor into the development of periodontitis, choosing appropriate treatment options can be quite difficult. Technologies like antimicrobial photodynamic therapy, modulation of host response mechanisms and probiotics are currently the most promising approaches for future, until more researches have been conducted to improve their efficacy.

This study concludes, that the traditional mechanical treatment when curing periodontal disease remains as the “golden standard”. Still most of the times, a more aggressive adjunctive treatment with using antibiotics and antiseptics, must be conducted.

Kasutatud kirjanduse loetelu

- Al-Rasheed A, Scheerens H, Rennick DM, Fletcher HM, Tatakis DN. (2003) Accelerated alveolar bone loss in mice lacking interleukin-10. *J Dent Res.* 82:632–635. [PubMed: 12885849]
- Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawski EA. (2003) Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol* : 74: 610–615.
- Alexander MB, Damoulis PD. (1994). The role of cytokines in the pathogenesis of periodontal disease. *Curr Opin Periodontol.*:39-53.
- Ambili R, Santhi WS, Janam P, Nandakumar K, Pillai MR. (2005) Expression of activated transcription factor nuclear factor-kappaB in periodontally diseased tissues. *J Periodontol.* 76:1148-53.
- An D, Parsek MR. (2007) The promise and peril of transcriptional profiling in biofilm communities. *Curr Opin Microbiol.* 10:292–296. [PubMed: 17573234]
- Atieh MA. (2010) Photodynamic therapy as an adjunctive treatment for chronic periodontitis: a meta-analysis. *Lasers Med Sci* 25:605–613
- Azarpazhooh A, Shah PS, Tenenbaum HC, Goldberg MB. (2010) The effect of photodynamic therapy for periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 81:4–14
- Berakdar, Mohammad; Callaway, Angelika; Eddin, Mohammad Fakhr; Roß, Armin and Willershausen, Brita. (2012) Comparison between scaling-root-planing (SRP) and SRP/photodynamic therapy: six-month study. *Head and Face medicine.* 8:12.

Berezow Alex B. and Darveau Richard P. (2011) Microbial Shift and Periodontitis. *Periodontol* 2000, Vol. 55, 36 - 47

Berglundh T, Donati M. (2005) Aspects of adaptive host response in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 32:87-107.

Bergstrom J, Eliasson S. (1987) Cigarette smoking and alveolar bone height in subjects with a high standard of oral hygiene. *J Clin Periodontol*: 14: 466–469.

Borrell LN and Papapanou PN, (2005) “Analytical epidemiology of periodontitis,” *Journal of Clinical Periodontology*, vol. 32, supplement 6, pp. 132–158.

Brown MR, Allison DG, Gilbert P. (1988) Resistance of bacterial biofilms to antibiotics: a growth-rate related effect? *J Antimicrob Chemother*. 22:777–780. [PubMed: 3072331]

Brown MRW, Collier PJ, Gilbert P: (1990) Influence of growth rate on susceptibility to antimicrobial agents: modification of the cell envelope and batch and continuous culture studies. *Antimicrob Agent Chemother*;34:1623-1628

Çaglar E, Kargul B, Tanboga I. (2005) Bacteriotherapy and probiotics role on oral health. *Oral Diseases*. 11(3):131-7.

Chatterjee, Anirban, Bhattacharya, Hirak and Kandwal, Abhishek. (2011) Probiotics in periodontal health and disease. *J Indian Soc Periodontol*. Jan-Mar; 15(1): 23–28.)

Darveau R et al. (2009) Antimicrobial Photodynamic Therapy May Promote Periodontal Healing Through Multiple Mechanisms. *Journal of Periodontology*. Vol. 80, No. 11, Pages 1790-1798

Davey ME, O'Toole GA. (2000) Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics. *Microbiol Mol Biol Rev*. 64:847–867. [PubMed: 11104821]

David AT, Kurien S, Udupa N, Verma BR. (1994) Formulation and evaluation of

controlled release dental implants of povidone iodine for periodontitis. *Indian J Dent Res*;5:101–104.

Delcensiere V, Martel D, Lamoureux M, Amiot J. (2008) Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Curr Issues Mol Biol*;10:37-54.

Dinareello CA. (2004) Therapeutic strategies to reduce IL-1 activity in treating local and systemic inflammation. *Curr Opin Pharmacol*. 4:378-85.

Dominguez-Bello MG, Blaser MJ.(2008) Do you have a probiotic in your future? *Microbes Infect*. Jul;10(9):1072-6.

Feng Z, Weinberg A. (2006) Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. *Periodontol 2000*; 40:50-76.2006; 40:50-76.

Gagari E, Kabani S. (1995) Adverse effects of mouthwash use. A review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*;80:432–439.

Gibbons RJ, Hay DI. (1988) Human salivary acidic proline-rich proteins and statherin promote the attachment of *Actinomyces viscosus* LY7 to apatitic surfaces. *Infect Immun*. 56:439-445.

Golub LM, Lee HM, Greenwald RA, Ryan ME, Sorsa T, Salo T, Giannobile WV. (1997) A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis. 46(8):310-9.

Gordon Jm, Walker CB, Murphy JC. (1981) Concentration of tetracycline in human gingival fluid after single doses. *J Clin Periodontol*. 8:117.

Greenstein G. (2006) Local drug delivery in the treatment of Periodontal Diseases: Assessing the clinical significance of the results. *J Periodontology*, Vol 77, No 4, 565-578

Gupta V, Gupta B (2010) Probiotics and periodontal disease: A Current Update *J Oral*

Gurenlian JR. (2006) Inflammation: the relationship between oral health and systemic disease. Access. 20(4) (suppl):1-9.

Haffajee AD, Socransky SS, Gunsolley JC.(2003). Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. Ann Periodontol. 8:115–181.

Hall-Stoodley L, Stoodley P. (2009)Evolving concepts in biofilm infections. Cell Microbiol. 11:1034–1043. [PubMed: 19374653].

Hass R, Dortbudak O, Mensdorff - Pouilly N, Mailath G. (1997) Elimination of bacteria on different implant surfaces through photosensitization and soft laser. An in vitro study. Clin Oral Implants Res. 8:249–54.

Haukioja A, Yli-Knuuttila H, Loimaranta V, Kari K, Ouwehand AC, Meurman JH et al. (2006) Oral adhesion and survival of probiotic and other lactobacilli and bifidobacteria in vitro. Oral Microbiol Immunol. 21(5):326-32.

Herrera D, Alonso B, Leon R, Roldan S, Sanz M.(2008). Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. J Clin Periodontol. 35:45–66

Higashitsutsumi M, Kamoi K, Miyata H, et al. (1993) Bactericidal effects of povidone-iodine solution to oral pathogenic bacteria in vitro Postgrad Med J; 69:S10–S14

Jeffcoat MK, Bray KS, Ciancio SG, et al. (1998) Adjunctive use of a subgingival controlled release chlorhexidine chip reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planing alone. J Periodontol;69:989–997.

Jenkins WMM, MacFarlane TW, Gilmour WH, et al. (1989) Systemic metronidazole in the treatment of periodontitis. J Clin Periodontol;16:443-50.

Kirkwood KL, Li F, Rogers JE, Otremba J, Coatney DD, Kreider JM, et al. (2007) A p38alpha selective mitogen-activated protein kinase inhibitor prevents periodontal bone

loss. J Pharmacol Exp Ther. 320:56-63.

Kojima T, Yasui S, Ishikawa I. (1993) Distribution of Porphyromonas gingivalis in adult periodontitis patients. J Periodontol. 64:1231-1237.

Koll-Klais P, Mändar R, Leibur E, Marcotte H, Hammarström L, Mikelsaar M. (2005) Oral lactobacilli in chronic periodontitis and periodontal health: species composition and antimicrobial activity. Oral Microbiol Immunol. 20(6):354-61.

Komerik N, Wilson M, Poole S. (2000) The effect of photodynamic action on two virulence factors of gram – negative bacteria. Photochem Photobiol. 2000;72:676–80.

Krasse P, Carlsson B, Dahl C, Paulsson A, Nilsson A, Sinkiewicz G. (2006) Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic Lactobacillus reuteri. Swed Dent J. 30(2):55-60.

Kyriakis JM, Avruch J. (2001) Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. Physiol Rev. 81:807-69.

Lakatos PL. (2009) Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress? Dig Dis;27:215–225

Lang NP, Tan WC, Krahenmann MA, Zwahlen M. (2008). A systematic review of the effects of full- mouth debridement with and without antiseptics in patients with chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 35:8–21

Leitao RF, Ribeiro RA, Chaves HV, Rocha FA, Lima V, Brito GA. (2005) Nitric oxide synthase inhibition prevents alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. J Periodontol. 76:956-63.

Linder N, Davidovitch N, Reichman B, et al. (1998) Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. J Pediatr;133:309–310.

Liu YQ, Liu Y, Tay JH. (2004) The effects of extracellular polymeric substances on the formation and stability of biogranules. Appl Microbiol Biotechnol. 65:143–148.

[PubMed: 15197510]

Michalowicz BS. (1993) Genetic and inheritance considerations in periodontal disease. *Curr Opin Periodontol*. 11-7.

Mohanty, R, Nazareth, B, Shrivastava, N (2012) The potential role of probiotics in periodontal health *RSBO*. Jan-Mar;9(1):85-8

Mombelli A, Gmur R, Gobbi C, et al. (1994) *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in adult periodontitis. I. Topographic distribution before and after treatment. *J Periodontol*; 65(9):820-6.

Müller RF, Hopfner C, Lange DE. (1989) Efficacy of a PVP-iodine compound on selected pathogens of the oral cavity in vitro (in German). *Dtsch Zahnärztl Z*;44: 366–369.

Nibali L, Griffiths GS, Donos N, Parkar M, D’Aiuto F, Tonetti MS et al. (2008) Association between interleukin-6 promoter haplotypes and aggressive periodontitis, *J Clin Periodontol*, 35 pp. 193–198

Nickel JC, Costerton JW, McLean RJC, Olson M: (1994) Bacterial biofilms: influence on the pathogenesis, diagnosis and treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:31-41.

Nishihara T, Koseki T. (2004) Microbial etiology of periodontitis. *Periodontol* 2000; 36:14–26.10.

Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. (2004) Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 50:1761-9.

Pascale D, Gordon J, Lamster I, et al. (1986) Concentration of doxycycline in human crevicular fluid. *J Clin Periodontol*;13:841-4.

- Paster BJ, Boches SK, Galvin J et al. (2001) Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol*; 183 (12):3770-83.9.
- Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu BE, Karandikar M, Berman K, et al. (2001) Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr Rev*. 22:153-83.
- Pervez S, Mallik KA, Ah Kang S, Kim HY. (2006) Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Appl Microbial*;100(6):1171-1185.
- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. (2005) Periodontal diseases. *Lancet*. Nov 19;366(9499):1809-20.
- Riccia DN, Bizzini F, Perilli MG, Polimeni A, Trinchieri V, Amicosante G et al. (2007) Anti-inflammatory effects of *Lactobacillus brevis* (CD2) on periodontal disease. *Oral Dis*. 13(4):376-85.
- Rickard, A.H., Gilbert, P., High, N.J., Kolenbrander, P.E., and Handley, P.S. (2003) Bacterial coaggregation: an integral process in the development of multi-species biofilms. *Trends Microbiol* 11: 94–100.
- Robinson MJ, Cobb MH. (1997) Mitogen-activated protein kinase pathways. *Curr Opin Cell Biol*. 9:180-6.
- Sakellari D, Goodson JM, Kolokotronis A, et al. (2000) Concentration of 3 tetracyclines in plasma, gingival crevice fluid and saliva. *J Clin Periodontol*; 27 (1):53-60.
- Shaw MH, Boyartchuk V, Wong S, Karaghiosoff M, Ragimbeau J, Pellegrini S, et al. (2003) A natural mutation in the Tyk2 pseudokinase domain underlies altered susceptibility of B10.Q/J mice to infection and autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci USA*.100:11594-9.
- Slots J, Rams TE, Schonfeld SE. (1991) In vitro activity of chlorhexidine against enteric rods, pseudomonads and acinetobacter from human periodontitis. *Oral*

Microbiol Immunol;6:62–64.

Slots J, Rams TE. (1990) Antibiotics and periodontal therapy: Advantages and disadvantages. *J Clin Periodontol*. 17:479.

Slots J, Ting M. (2002) Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. *Periodontol 2000*;28:106–176.

Socransky SS, Haffajee AD. (2005) Periodontal microbial ecology. *Periodontol 2000*.; 38:135–187. [PubMed: 15853940]

Southern EN, McCombs GB, Tolle SL, Marinak K. (2006) The Comparative Effects of 0.12% Chlorhexidine and Herbal Oral Rinse on Dental Plaque–Induced Gingivitis . *J Dent Hyg* . 80(1):1–3.

Stewart PS: (1996) Theoretical aspects of antibiotic diffusion into microbial biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*;40:2517-2522.

Sugita N, Kimura A, Matsuki Y, Yamamoto T, Yoshie H, Hara K. (1998) Activation of transcription factors and IL-8 expression in neutrophils stimulated with lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis*. *Inflammation*. 22:253-67.

Tabak LA, Levine MJ, Mandel ID, Ellison SA.(1982) Role of salivary mucins in the protection of the oral cavity. *J Oral Pathol*. 11:1-17.

Wainwright M. (1998) Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT) *J Antimicrob Chemother*. 42:13–28.

Wainwright M. (2004) Photodynamic antimicrobial chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 48:2173–8.

Walker C, Thomas J, Nango S, Lennon J, Wetzel J, and Powala C. (2000) Long term treatment with subantimicrobial dose doxycycline exerts no antibacterial effect on the subgingival microflora associated with adult periodontitis. *J Periodontol* ;71:1465-1471.

Williams RC, Beck JD, Offenbacher SN. (1996) The impact of new technologies to diagnose and treat periodontal disease. A look to the future. J Clin Periodontol. 23:299-305.

Kasutatud veebiaadressid

<http://www.cdeworld.com/courses/20009>

<http://www.chrisal.ee/index.php?page=170>

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Kristi Sonn,
12.02.1990

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose: Periodontiit kui biofilmiga seotud haigus: selle tekkemehhanismi ning võimalikud ravimeetodid, mille juhendaja on Tõnis Karki
 - 1.1.reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
 - 1.2.üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, 28.05.2013